



2002/110 DE

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑨7 EP 0 841 965 B 1

⑩ DE 695 26 371 T 2

⑤1 Int. Cl.7:
A 61 N 5/06

2)

- ②1 Deutsches Aktenzeichen: 695 26 371.4
- ⑧6 PCT-Aktenzeichen: PCT/US95/09142
- ⑨6 Europäisches Aktenzeichen: 95 928 094.2
- ⑧7 PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/04836
- ⑧6 PCT-Anmeldetag: 28. 7. 1995
- ⑧7 Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 13. 2. 1997
- ⑨7 Erstveröffentlichung durch das EPA: 20. 5. 1998
- ⑨7 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 10. 4. 2002
- ④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28. 11. 2002

- ⑦3 Patentinhaber:
Dusa Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, US
- ⑦4 Vertreter:
Strehl, Schübel-Hopf & Partner, 80538 München
- ⑧4 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,
NL, PT, SE

- ⑦2 Erfinder:
MESEROL, M., Peter, Montville, US

- ⑤4 PFLASTER UND STEUEREINRICHTUNG FÜR PHOTODYNAMISCHE THERAPIE VON DERMALEN
VERLETZUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 695 26 371 T 2

BEST AVAILABLE COPY

DE 695 26 371 T 2

05.08.00

Europäisches Patent
mit der Europäischen Patentanmeldungsnummer. 95 928 094.2
Dusa Pharmaceuticals, Inc.
Case: 067286/0181 - EPA-36286

**Pflaster und Steuereinrichtung für photodynamische
Therapie von dermalen Verletzungen**

Die Erfindung betrifft allgemein ein Pflaster, eine Steuerungsvorrichtung und ein Verfahren für die photodynamische Therapie (PDT) einer Hautschädigung, wie einer durch Strahlung verursachten Verhornung, Basalzellenkarzinomen und Psoriasis. Genauer gesagt, betrifft die Erfindung eine tragbare Kombination aus einer Steuerungsvorrichtung und einem Pflaster sowie ein Verfahren zum Anwenden einer photodynamischen Therapie (PDT) bei einer Hautschädigung unter Verwendung von Licht oder eines durch Licht aktivierten Photo-Arzneimittels.

Auf medizinischem Gebiet sind körperliche Lagen- oder Schichtformen von Hydrogelen oder Hydrogelmaterialien, insbesondere transparenten Hydrogelen oder Hydrogelmaterialien, gut bekannt, und sie können z. B. einen Polyvinylalkohol mit einer Wassermatrix enthalten. Einige dieser transparenten Hydrogele oder Hydrogelmaterialien sind gießbar, und sie können in engen Kontakt mit anderen Komponenten gegossen werden. Sie wurden in weitem Umfang an Anwendungen, wie Diagnoseelektroden (für EKG), Wundschutzkompressen und Einrichtungen für transdermale Zufuhr zur systemischen Zufuhr pharmazeutischer Stoffe angepasst. Die Bioverträglichkeit dieser Klasse von Materialien ist hinsichtlich verlängerten Kontakts mit Hautstrukturen gut bestätigt.

Vieles im Stand der Technik hinsichtlich medizinischer Anwendungen für Hydrogele oder Hydrogelmaterialien betrifft Vorrichtungen und Verfahren zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit. Bei der Verwendung von Hydrogel ist es bei vielen medizinischen Anwendungen, wie bei einer elektri-

schen Schnittstelle, kritisch, dass das Hydrogel engen körperlichen Kontakt mit der Haut oder Hautstrukturen bilden kann. Das für Keusch et al. am 1. September 1992 erteilte US-Patent Nr. 5,143,071 enthält eine ausführliche Liste und
5 Beschreibung zu bekannten Hydrogelen, die zu diesem Zweck geeignet sind.

Zu einer ebenfalls vorhandenen Grundgruppe im Stand der Technik gehören Hydrogele oder Hydrokolloide, als Wundkompressen und Kompressen, die mit pharmazeutischen Verbindungen imprägniert sind. Für diesen Stand der Technik ist das
10 US-Patent Nr. 5,156,601 für Lorenze et al. repräsentativ. Ferner beschreibt die Arbeit von Gombotz et al., Proc. Intl. Symp. Cont. Rel. Bioact. Mtl., Vol. 19, 1992 die schnelle
15 Freisetzung komplexer Verbindung aus Hydrogelen in die Haut oder Hautstrukturen.

Das für Kennedy et al. erteilte US-Patent Nr. 5,079,262 offenbart ein Verfahren zur Erkennung und Behandlung bösartiger und nicht bösartiger Schädigungen unter Verwendung von
20 5-Amino-Lulinsäure ("ALA"). ALA wird einem Patienten in einer Menge verabreicht, die dazu ausreicht, eine Biosynthese von Protoporphyrin IX in den Schädigungsstellen zu induzieren, und es folgt eine Belichtung der behandelten Schädigungen durch Photoaktivierungslicht im Bereich von 350 -
25 640 nm. Es wird angegeben, dass ALA einem Patienten oral, topisch oder durch Injektion verabreicht wird.

Keine der Literaturstellen im Stand der Technik lehrt die
30 Verwendung eines Hydrogels als optisches, chemisches und flüssiges Kopplungsmittel für Licht bei der Photodynamiktherapie von Hautschädigungen oder legt Derartiges nahe. Seit des ersten berichteten klinischen Gebrauchs photodynamischer Therapie an der Wende des Jahrhunderts erfolgte diese unter
35 Verwendung von Licht, das von Quellen auf die Hautbehand-

lungsstelle gestrahlt wurde, die etwas entfernt von der Stelle waren. Für die moderne Photodynamiktherapie (ab 1978) wurden Lichtzufuhrvorschriften unter Verwendung künstlicher Quellen, wie Wolframhalogen- oder Xenonbogenlampen mit Wellenlängenfiltrierung zum Aktivieren von Photo-Arzneimitteln entwickelt. Alle der obigen Lichtquellen wurden in projizierenden Feldbeleuchtungsrichtungen verwendet, die das Sollbehandlungsfeld oder die Sollbehandlungsstelle bei der Behandlung oberflächlicher, kutaner Schädungsstellen mit Licht fluten, das eine Wellenlänge enthält, die dazu konzipiert ist, das Photo-Arzneimittel zu aktivieren. Diese Literaturstellen geben im Allgemeinen an, dass die Dosimetrie der angewandten Photodynamiktherapie dadurch kontrolliert und variiert werden kann, dass die Intensität und/oder die Dauer des Photoaktivierungslichts, das auf ein Photo-Arzneimittel zum Ausführen einer Photodynamiktherapie gestrahlt wird, variiert wird.

Im Fall von Wolfram- und Xenonbogenquellen ist eine umfangreiche Filtrierung des verfügbaren Lichtflusses wesentlich, um die zugeführte Energie auf geeignete Wellenlängen einzuschränken, die das Photo-Arzneimittel in den das Ziel bildenden Hautstrukturen photoaktivieren. Bei diesen Quellen verwendete gefärbte Glas- oder Interferenzfilter lassen einen Anteil unerwünschter Wellenlängen durch, insbesondere im Infrarotbereich, und sie können zu Wärmeeffekten führen, die den Photoaktivierungseffekt durch einen unerwünschten Aufheizeffekt maskieren, der ebenfalls bevorzugt bösartiges Gewebe schädigt. Auch können Chirurgielaser hoher Leistung, selbst wenn sie defokussiert sind, ebenfalls unerwünschte Wärmeeffekte induzieren. Gemäß der Arbeit von Svaasland, Photochem/Photobiol., 1985 wird dieser Effekt und seine Auswirkung auf PDT-Vorschriften gemessen.

Die Dosimetrie von einer Hautbehandlungsstelle zugeführtem

photodynamisch effektivem Licht ist unter Verwendung der aktuellen Projektionsoptik extrem schwierig. Die mathematische Modellbildung einer Hautoptik war ein langsamer und schwieriger Prozess. In letzter Zeit erschienene Veröffentlichungen von Van Gemert et al., IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. 36; 12, 1989 sehen die bisherigen Arbeiten kritisch durch und geben ein 4-Schicht-Modell einer Licht-Hautgewebe-Wechselwirkung an. Van Gemert et al. geben eine Ausarbeitung zu den Vorteilen und der Effektivität des Diffusionsmodells des Lichttransports in Gewebe an, der von effizienter Kopplung des von außen eingestrahlt Lichts mit dem Zielgewebe abhängt. Eine spätere Veröffentlichung von R. Rox Anderson, Optics of the Skin, Clinical Photomedicine, Dekker Publication, 1993 sieht die zwei Grundprozesse durch, die die Optik oder das Verhalten von Licht in Haut beherrschen, nämlich Lichtabsorption und Lichtstreuung.

DE-A-38 03 763 offenbart die Verwendung eines Einkristalls als Kopplungseinrichtung zwischen der Lichtquelle und der zu bestrahlenden biologischen Substanz. Gemäß "Photophysical characterization of hematoporphyrin incorporated within collagen gels", J. Photochem. Photobiol. B: Biol, 22 (1994), 45-50 werden in Gel eingebettete Sensibilisierungsmittel zur photodynamischen Behandlung von Krebs verwendet.

Eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 dieser Anmeldung ist im Dokument US 5,057,104 beschrieben, das ein Verfahren zum Behandeln kutaner Gefäßschädigungen betrifft.

Zusammenfassung der Erfindung

Es hat sich herausgestellt, dass eine effiziente und praxisgerechte Maßnahme zum Errichten von Diffusionsbedingungen für den Transport von Licht darin besteht, eine transparente

Kopplungseinrichtung anzubringen, die auf einer Seite in engem Kontakt mit der Hautschädigungen aufweisenden Haut und auf der anderen Seite mit der Lichtquelle steht. Unter diesen Bedingungen sind die Reflexionsverluste verringert, und
5 die zugeführte optische Energie wird viel effizienter in den Zielbereich übertragen.

Die an der Hautbehandlungsstelle auf der Haut einer Person vorhandene Hornschicht ist eine gewaltige Sperre gegen den
10 Transport (Transmission, Eindringvermögen oder Durchdringvermögen) von Licht in die tieferen Hautstrukturen, wo sich typischerweise Hautschädigungen, insgesamt oder teilweise, befinden. Die die Hornschicht aufbauenden geschichteten, plattenartigen Hornschichtzellen bilden eine effiziente optische
15 Reflexionsfläche, die nahezu alles Licht im sichtbaren Spektrum reflektiert. Es existiert eine gewisse Transmission im Bereich von 590 bis 700 Nanometer. Photo-Arzneimittel sind so zubereitet, dass sie durch Lichtenergie in diesem Bereich aktiviert werden. Die Eindringtiefe liegt im
20 Bereich von 1 - 3 mm ausgehend von der trockenen Oberfläche der Hornschichtzellen. Es wurde herausgefunden, dass der Einschluss einer flexiblen, transparenten Hydrogelkopplungsschicht zwischen eine monochromatische, platten- oder lagenförmige Lichtquelle und die Hautfläche eine neue und effizientere
25 Zufuhr aktivierender optischer Energie zu Ziel-Hautschädigungen zur Photodynamiktherapie bildet, insbesondere dann, wenn die monochromatische Lichtquelle Licht bei der speziellen Wellenlänge zuführt, bei der das Photo-Arzneimittel photoaktiviert wird.

30

Es existieren andere wesentliche Vorteile einhergehend mit der Verwendung einer in engen Kontakt tretenden Hydrogelkopplungsschicht. Da Hydrogele typischerweise aus 60 bis 90 % Wasser bestehen, erfolgt die Hydrierung der Hornschicht
35 folgend auf einen Kontakt mit der Hydrogellage auf schnelle

Weise. Diese Hydrierung zeigt einen erheblichen Verbesserungseffekt für die optische Transparenz, oder das optische Transmissionsvermögen, wodurch mehr Licht durch die Hornschicht hindurchtreten kann. Obwohl der Mechanismus dieser optischen Transparenz nicht ausführlich untersucht wurde, wird davon ausgegangen, dass er sich aus einer Verringerung der Lichtreflektivität der Hornschicht durch Erweichen der Hornschichtzellen durch einen Lösungsmittel- oder Weichmachvorgang ergibt. In der Technik sind gießbare, transparente Hydrogele bekannt, die in engen körperlichen und optischen Kontakt mit z. B. einer Lichtquelle gegossen werden können.

Durch die Erfindung ist eine Zusammensetzung zur Photodynamiktherapie mit einem Photo-Arzneimittel in einem formbaren, wasserhaltigen Hydrogel geschaffen, das für Licht durchlässig ist, wie es für die Photodynamiktherapie verwendet wird.

In der Literatur zum chemischen Transport durch die Haut ist es gut bestätigt, dass Hydrierung die chemische Transparenz, das Transmissionsvermögen, den Durchtritt oder den Transport von Photo-Arzneimitteln durch die Hornschicht verbessern kann. Eine Durchsicht und Erörterung dieses verbesserten Transports unter Hydrierungsbedingungen findet sich in Ghosh et al., Pharmaceutical Tech., April 1993.

Daraus folgt, dass zwei Schlüsselerfordernisse hinsichtlich PDT für Hautstrukturen bestehen, wobei die Vorschrift die topische Anwendung der Photo-Arzneimittel erfordert: (1) Transport des Photo-Arzneimittels in das Zielgewebe und (2) anschließende Lichtaktivierung des Photo-Arzneimittels im Zielgewebe. Dies kann unter Verwendung des Diffusionswegs sowohl für das Medikament als auch die optische Aktivierungsenergie effizienter bewerkstelligt werden.

So dient eine transparente Hydrogelkopplungsschicht dem Dop-

pelzweck des Errichtens von Bedingungen für die Diffusion optischer Energie in Hautgewebe und die Diffusion einer photopharmazeutischen Verbindung oder anderer Einführung in Hautgewebe durch inter- oder transzelluläre Wege. Es ist zu
5 beachten, dass das Einführen des Photo-Arzneimittels aus dem Hydrogel in die hydrierte Haut oder durch die hydrierte Hornschicht, abhängig vom speziell verwendeten Photo-Arzneimittel, durch die oben erörterte Diffusion oder durch Absorption oder durch einen anderen Mechanismus erfolgen kann,
10 der für chemisches Eindringen oder Durchdringen betreffend die hydrierte Haut oder die Hornschicht sorgt. Ein anderer optischer Vorteil des transparenten Transporthydrogels besteht darin, dass es nach der PDT-Belichtung als Schutzkom-
presse am Ort verbleiben kann.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung dient ein transparentes Hydrogel als Transportmittel oder Reservoir für ein Hydrierungsmittel und ein Photo-Arzneimittel, und das Hydrogel setzt das Photo-Arzneimittel schnell in das
20 Hautgewebe frei. Zu PDT-Zwecken ist schnelle Zufuhr erwünscht. Dies steht im Gegensatz zu bekannten Transdermalmaßnahmen für Nicht-PDT-Medikamentenzufuhr, die für viel langsamere Freisetzungskinetiken zur Systemabsorption sorgen. Ferner wird, gemäß der Erfindung, die PDT auf eine
25 Hautbehandlungsstelle lokalisiert, die durch eine Abdeckung, eine Aufnahmeeinrichtung oder ein Pflaster definiert ist, das die Stelle bedeckt, an dem sich die Hautschädigung befindet, wobei das zum Aktivieren des Photo-Arzneimittels erforderliche Licht nur der Hautbehandlungsstelle zugeführt
30 wird. So führt die Erfindung dem Hautgewebe und einer Hautschädigung schnell die durch Licht aktivierbaren Dosismengen des Photo-Arzneimittels zu, und dann liefert sie die Lichtdosis zum Starten der biologischen Aktivität zum Behandeln der Hautschädigung.

35

Der enge Kontakt des transparenten Hydrogels an der Haut-
oberfläche der Behandlungsstelle sorgt sowohl für eine
Fluid- oder fluidische Kopplung für das Photo-Arzneimittel
als auch eine Optik- oder optische Kopplung für das Photoak-
5 tivierungslicht. Das Hydrogel wird in Unterbrechungen in der
Haut eingefüllt, um die Reflexion zu verringern und eine An-
passung an die Brechungsindizes des Hautgewebes zu erzielen.
Das in der Hydrogelmatrix enthaltene Wasser beginnt, sich in
der Hornschicht zu lösen, wodurch diese normalerweise tro-
10 ckene Schicht hydriert wird, und es erzeugt einen Austausch-
pfad zwischen dem Hydrogel und der Hautschädigung. Hydrie-
rung verbessert sowohl intra- als auch transzelluläre Pfa-
de. Auf den Aufbau dieser Pfade hin beginnt der Transport
des Photo-Arzneimittels zum Zielgewebe oder zur Hautschädi-
15 gung.

Der Effekt einer Hydrierung auf den Fluidtransport durch die
Hornschicht ist erheblich. Normalerweise enthält diese
Struktur 10 bis 15 % Wasser. Eine hydrierte Hornschicht hält
20 bis zu 15 % Wasser zurück, und der normale Lichtstreuoeffi-
zient der hydrierten Hornschicht kann sich verzehnfachen.

Der Effekt der Hydrierung auf die optische Kopplung von
Licht in das Hautgewebe ist ebenfalls erheblich, jedoch kann
25 er nur dann aufrecht erhalten werden, wenn das transparente
Hydrogel sowohl mit dem Hautgewebe als auch der Lichtquelle
in Kontakt steht. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird
als Lichtzuführquelle zum Aktivieren des Photo-Arzneimittels
eine faseroptische Platte mit einer Vielzahl faseroptischer
30 Stränge verwendet, und das mit den faseroptischen Strängen
in Kontakt stehende Hydrogel ist wirkungsvoll, da es bei der
Herstellung an die faseroptischen Stränge gegossen wird und
in engen körperlichen Kontakt mit diesem gebracht wird, wo-
bei es an die Geometrie dieser Stränge angepasst wird, wo-
35 durch eine enge optische Kopplung erzielt wird. Die Erzeu-

gung der Hydrogel-Hautfläche-Verbindungsstelle erfolgt am Ansetzpunkt des Hydrogels an der Hautfläche. Die physikalischen Eigenschaften des Hydrogels, um für engen Hautkontakt zu sorgen, sind diejenigen, die in den oben genannten Literaturstellen aus dem Stand der für den Elektrodenkontakt beschrieben sind. Ähnliche Eigenschaften sind dazu erforderlich, die PDT gemäß der Erfindung auszuführen, mit den hinzugefügten Eigenschaften des Hydrogels betreffend Lichttransmission und Hydrierung der Haut.

Die mechanischen Änderungen, die eine Hydrierung in der Hornschicht hervorruft, haben eine wesentliche Auswirkung auf den optischen Kopplungswirkungsgrad für von außen eingestrahktes Licht im roten Spektralbereich. Die Ultrastruktur der Hornschicht ist eine Anordnung abgeflachter, im Wesentlichen toter Zellen, die dauernd im natürlichen Prozess der Hautflächenerneuerung abgeschuppt werden. Dies führt zu einer sehr unebenen, trockenen und stark Licht reflektierenden Schicht oder Sperre gegen das Einstrahlen oder Durchstrahlen von Licht. Hydrierung durch Kontakt mit Geschmeidigmachern und auf Öl basierenden Salben führt zu einer verbesserten Oberfläche, jedoch ist der Effekt bei den vorgesehenen optischen Beleuchtungsmaßnahmen vorübergehend, da, durch Erwärmung der Oberfläche, der Hydriereffekt durch Austrocknen des Zielbereichs schnell beeinträchtigt wird. So können zwar topisch für PDT aufgetragene Mittel kurz zu einer optischen Verbesserung führen, jedoch dauern diese selten für die Phase eingestrahkten Beleuchtungslichts an, wenn während der Beleuchtung Erwärmung der Oberfläche auftritt.

Es steht in deutlichem Gegensatz zur Erfindung, bei der das Hydrogel während der Lichtdosierung am Ort verbleibt und als Hydrierungsmittel und Reservoir oder Transporteinrichtung für das Photo-Arzneimittel sowie als Leitung und Kopplung für sowohl Licht als auch fluidisierte Mittel zum Zielgewebe

oder zur Hautbehandlungsstelle während aller Phasen der Photodynamiktherapie für eine Hautschädigung dient.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform beinhaltet die Erfindung eine Kombination aus einer Steuerungsvorrichtung und einem Pflaster zur PDT einer Hautschädigung, die sich an einer Hautbehandlungsstelle auf der Haut, einschließlich der Hornschicht an der Stelle, befinden. Die Steuerungsvorrichtung ist optisch mit dem Pflaster verbunden, und das Pflaster beinhaltet einen transparenten Koppler (z. B. ein Hydrogel) zum Bedecken der Hautbehandlungsstelle und der ein Hydrierungsmittel und, bei einigen Anwendungen, ein Hautbehandlungsstelle enthält. Der transparente Koppler koppelt das Hydrierungsmittel mit der Hornschicht zum Hydrieren und Erweichen derselben, um deren optisches Transmissionsvermögen zu verbessern, um die Transmission von Licht durch sie hindurch zu erleichtern und das chemische Durchlassvermögen zu verbessern, um das Durchlassen jeglichen Photo-Arzneimittels zur Hautbehandlungsstelle zum Behandeln der Hautschädigung zu erleichtern. Im Pflaster ist eine Quelle für Lichtzufuhr enthalten, die optische Energie von der Steuerungseinrichtung empfängt und das Licht durch die transparente Kopplung die hydrierte Hornschicht zu jeglichem Photo-Arzneimittel an der Stelle leitet, um das Photo-Arzneimittel einer Photoaktivierung zu unterziehen, um biologisch an der Hautschädigung anzugreifen und sie zu behandeln. Die Erfindung erlaubt es, dass der die Therapie erfahrende Patient die angewandte Therapie zu seinem Nutzen steuern und variieren kann, um Unbehagen und sogar Schmerz des Patienten im Wesentlichen zu beseitigen.

Durch die Erfindung ist auch ein Verfahren zum Anwenden einer PDT bei einer Hautschädigung mit den folgenden Schritten geschaffen: Hydrieren der Hornschicht an der Hautbehandlungsstelle zum Verbessern der optischen und chemischen

Transparenz oder dem Durchlassvermögen und zum Zuführen eines Photo-Arzneimittels und von Licht durch die hydrierte Hornschicht zum Photoaktivieren des Photo-Arzneimittels und um dafür zu sorgen, dass es biologisch an der Hautschädigung angreift und sie behandelt. Bei einer bevorzugten Ausführungsform nutzt das erfindungsgemäße Verfahren ein transparentes Hydrogel, das ein Hydrierungsmittel und ein Photo-Arzneimittel enthält, um das Photo-Arzneimittel fluidmäßig mit der hydrierten Hornschicht zu koppeln und das Licht optisch in die hydrierte Hornschicht einzukoppeln, um das Photo-Arzneimittel durch die hydrierte Hornschicht einer Photoaktivierung zu unterziehen, damit dieses an den Hautschädigungen biologisch angreift und sie behandelt.

15 Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 ist eine schematische Darstellung, im Wesentlichen im Querschnitt, zum Veranschaulichen einer bekannten Photodynamiktherapie für eine Hautschädigung unter Verwendung einer Projektionsoptik;

Fig. 2 ist eine schematische Darstellung, im Wesentlichen im Querschnitt, zum Veranschaulichen einer ersten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Pflasters;

25 Fig. 2A ist eine Teilschnittansicht der Abdeckung eines erfindungsgemäßen Pflasters, und sie veranschaulicht, dass die Innenseite der Abdeckung mit einer geeigneten Lichtreflexionsschicht oder -beschichtung versehen sein kann;

30 Fig. 3 ist eine perspektivische, abgeschnittene, schematische Darstellung eines Pflasters gemäß einer ersten Ausführungsform, das in situ auf einer Hautbehandlungsstelle angebracht ist;

35

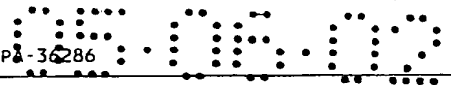


Fig. 3A ist eine perspektivische Teilansicht eines optischen Faserstrangs zum schematischen Veranschaulichen des seitlichen, oder radialen, Austritts von Laserlicht;

- 5 Fig. 4 ist eine Explosionsansicht, teilweise im Querschnitt, zum Veranschaulichen einer zweiten Ausführungsform der Erfindung;

- Fig. 5 ist eine perspektivische, schematische Darstellung,
10 im Wesentlichen im Querschnitt, zum Veranschaulichen des Pflasters gemäß einer zweiten Ausführungsform, das in situ auf einer Hautbehandlungsstelle dargestellt ist und die auch die Verbindung mit einer Laserdiode zeigt;

- 15 Fig. 6 ist eine schematische, perspektische Ansicht, teilweise im Querschnitt, zum Veranschaulichen einer Prozedurschale, die die Komponenten des erfindungsgemäßen, herzustellenden Artikels gemäß der ersten Ausführungsform, wie in den Fig. 2 und 3 dargestellt, zeigt;

20

- Fig. 7 ist eine perspektivische Ansicht, teilweise abgeschnitten, zum Veranschaulichen einer Ausführungsform der Kombination einer Steuerungsvorrichtung und eines Pflasters gemäß der Erfindung zum Anwenden einer Photodynamiktherapie
25 bei Hautschädigungen;

- Fig. 8 ist ein allgemeines Blockdiagramm eines Computers, wie er in der erfindungsgemäßen Steuerungsvorrichtung vorhanden sein kann, sowie ein allgemeines Blockdiagramm eines
30 erfindungsgemäßen Pflasters;

- Fig. 9 ist ein Flussdiagramm eines in einem programmierten Logikarray gespeicherten Computerprogramms, das ohne Eingreifen eines Patienten oder eines überwachenden Arztes oder
35 einer Klinikperson ausgeführt wird; und

Fig. 10 ist ein Flussdiagramm eines anderen Computerprogramms, das ebenfalls im programmierten Logikarray gespeichert ist und unter Eingreifen eines Patienten oder eines
5 überwachenden Arztes oder einer Klinikperson ausgeführt wird.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

10 Die Fig. 1 veranschaulicht eine bekannte PDT für Hautschädigungen 10, die sich in der Haut einer Person befindet, wie durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 12 gekennzeichnet, wobei die Haut die Hornschicht 14 enthält. Es ist zu beachten, dass die Hautschädigungen 10 in der Fig. 1 sowie in den
15 Fig. 2, 3 und 5, auf die unten Bezug genommen wird, schematisch durch die dunkelsten in der Haut 12 dargestellten Flecken veranschaulicht sind. Es ist ferner zu beachten, dass die Hautschädigungen 10 im Allgemeinen unter der Hornschicht 14 oder innerhalb der Haut 12 liegen oder dass sie sich
20 teilweise bis außerhalb der Haut erstrecken können, wie es in der Fig. 1 dargestellt ist.

Eine Projektionslichtquelle 13 lenkt Licht, wie durch Pfeile 16 gekennzeichnet, auf die Haut 12, und die Hornschicht 14
25 streut, wie allgemein oben angegeben, das Licht so, dass erhebliche Teile des Lichts, wie durch einen Pfeil 17 gekennzeichnet, von der Hornschicht 14 weg reflektiert werden und dadurch keinerlei Photodynamiktherapie starten. Jedoch kann, wie ferner oben angegeben, rotes Licht innerhalb des Lichts
30 16 über 3 - 4 mm in die Haut 12 eindringen. Die Projektionslichtquelle 13 ist typischerweise eine Glühlampenquelle mit Filter oder ein Laser, und sie ist normalerweise so angeordnet, dass sie das Licht 16 rechtwinklig zur Haut 12 und zur Hornschicht 14 projiziert. Aus der Fig. 1 ist ferner zu be-
35 achten, dass die Hautbehandlungsstelle, die allgemein durch

die Zahlenkennzeichnung 18 gekennzeichnet ist, im Allgemeinen nicht gut definiert ist, im Unterschied zur durch die Erfindung gebildeten Hautbehandlungsstelle, was unten beschrieben wird und in der Fig. 2 veranschaulicht ist.

5 In der Fig. 2 ist eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Pflasters, das in Zusammenhang mit der in der Fig. 7 dargestellten und unten beschriebenen erfindungsgemäßen Steuerungsvorrichtung 72 von besonderem Nutzen ist, durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 20 gekennzeichnet. Das Pflaster 20 verfügt über eine Abdeckung 22, die auch als Behälter bezeichnet werden kann und die, z. B., aus Mylar besteht und die z. B. durch Vakuumformung in geeigneter Weise in die dargestellte Form geformt wurde. Es ist zu beachten, dass der untere Teil der Abdeckung 22 mit einem sich nach außen erstreckenden Flansch oder einem Umfangsabschnitt 15 23 versehen sein kann, der den unteren Abdeckungsabschnitt umgibt, wobei der Umfangsabschnitt 23 mit einer geeigneten Schicht eines Klebers 24 versehen sein kann, der von in der Technik bekanntem Typ ist und mit der menschlichen Haut verträglich ist, um abdichtend an der Haut 12 anzugreifen, um die Abdeckung 22 gegenüber der Haut abzudichten und eine Hautbehandlungsstelle zu bilden und abzudecken, die durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 25 gekennzeichnet ist. 25 Der Flansch oder Umfangsabschnitt 23 und die Kleberschicht 24 sind besser aus der Fig. 2A erkennbar. Es ist zu beachten, dass die Hautbehandlungsstelle 25 bei Gebrauch des in der Fig. 2 dargestellten erfindungsgemäßen Pflasters 20 vergleichsweise schmal und gut definiert ist, im Gegensatz zu 30 der in der Fig. 1 dargestellten offenen und vergleichsweise schlecht definierten bekannten Hautbehandlungsstelle 18.

Die Abdeckung 22 bildet eine Innenkammer 22A, die besser aus der Fig. 2A erkennbar ist, die der Hautbehandlungsstelle 25 35 gegenübersteht, und in der Kammer 22A ist ein Volumen oder

eine Schicht eines transparenten Hydrogels 26 aufgenommen und befindet sich dort. Das transparente Hydrogel 26 kann ein transparentes Hydrogel vom oben beschriebenen Typ sein, und es kann z. B. ein Polyvinylalkohol mit einer Wassermatrix sein, bei der das Wasser als Hydrierungsmittel bei der Erfindung dient. Das Wasser oder das Hydrierungsmittel ist in der Fig. 2 durch Kreise 27 schematisch dargestellt. Zusätzlich dazu, dass das transparente Hydrogel 26 das Wasser oder Hydrierungsmittel 27 enthält, enthält es ein geeignetes Photo-Arzneimittel zum Behandeln der Hautschädigungen 10. Dieses Photo-Arzneimittel ist in der Fig. 2 durch die Kreise 28 schematisch dargestellt. Das Photo-Arzneimittel 28 kann durch Absorption in das transparente Hydrogel 26 eingebracht sein. Das Photo-Arzneimittel 28 kann z. B. das von Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri verfügbare Photo-Arzneimittel 5-ALA sein, das durch rotes Licht von einer Wellenlänge von im Wesentlichen 635 nm photoaktiviert wird. Geeignete Hydrogele sind Aquatrix Lot R9260 von Hydromer Inc. (Somerville, NJ, USA) sowie HYB0336 von Nepera Hydrogels (Harrison, NY, USA). Derartige Gels können zu gewünschter Form geformt werden.

Das in der Fig. 2 dargestellte Pflaster 20 verfügt ferner über eine Lichtzuführquelle, die durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 30 gekennzeichnet ist und die eine von Lasermax, Inc., Rochester, New York erhältliche optische Laserlicht-Emissionstafel sein kann, die monochromatisches rotes Licht mit einer Wellenlänge von im Wesentlichen 635 nm emittiert, um mit der Photoaktivierungs-Wellenlänge des im transparenten Hydrogel 26 enthaltenen Photo-Arzneimittels 28 photoaktivierend verträglich zu sein und an diese angepasst zu sein. Die optische Laserlicht-Emissionstafel 30 beinhaltet eine Vielzahl optischer Faserstränge 31, die im Querschnitt durch die in der Fig. 2 dargestellten linear ausgerichteten Kreise gekennzeichnet sind, wobei diese Stränge 31

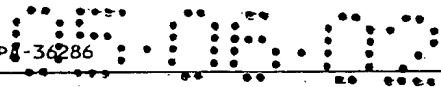
aus der perspektivischen Ansicht der Fig. 3 besser erkennbar sind.

Gemäß der Fig. 2A verfügt die Abdeckung 22 über eine Innen-
5 seite 34, die mit einer geeigneten Schicht oder Beschichtung
eines reflektierenden Materials 35 versehen sein kann, wobei
es sich um eine Schicht aus einer geeigneten Reflexionsfolie
handeln kann, die auf die Innenseite 34 geklebt ist oder
thermisch an diese angehaftet ist, oder es kann sich um eine
10 geeignete Reflexionsbeschichtung handeln, die durch einen
geeigneten Abscheidungsprozess angebracht wird. Die Reflexionsschicht 35 ist in der Fig. 2 nicht dargestellt, da sie
im Vergleich zur Abdeckung 22 relativ dünn ist, jedoch ist
zu beachten, dass eine derartige Reflexionsschicht beim
15 Pflaster 20 der Fig. 2 vorhanden ist. Die optische Laserlicht-Emissionstafel 30 befindet sich innerhalb der Kammer
22A, und sie kann in geeigneter Weise an die Abdeckung 22
und an der Reflexionsschicht 35 oder über dieser durch einen
geeigneten Kleber oder geeignetes thermisches Anhaften be-
20 festigt sein. Bei dieser Ausführungsform ist das transparente Hydrogel 26 ein gießbares Hydrogel, und es ist in engen
körperlichen und optischen Kontakt mit der Tafel gegossen.

Aus der Fig. 3 ist ersichtlich, dass die Stränge der opti-
25 schen Fasern 31 der optischen Laserlicht-Emissionstafel 30
tatsächlich die Enden oder die Endabschnitte der im optischen Faserbündel 36 enthaltenen optischen Fasern sind, die
in einem geeigneten faseroptischen Verbinder 37 enden. Wie
es in der Fig. 4 dargestellt ist, ist die Abdeckung 22 mit
30 einer geeignet bemessenen Öffnung 57 versehen, um das optische Faserbündel 36 durchzulassen. Der Verbinder 37 dient
zur Verbindung mit einer geeigneten Laserdiode 40 zum Erzeugen von, bei einer Ausführungsform, monochromatischem rotem
Licht, wie durch die Pfeile 42 gekennzeichnet, mit einer
35 Wellenlänge von im Wesentlichen 635 nm. Die Laserdiode kann

z. B. eine von Toshiba Optical Systems erhältliche TOLD 635 sein. Das Laserlicht 42 wird durch das optische Bündel 36 zu den optischen Strängen 31 durchgelassen oder geführt, wie es aus der Fig. 3A erkennbar ist, wobei die optischen Faserstränge 31 mit seitlichen Öffnungen oder Querkerben 39 versehen sind, die dafür sorgen oder es ermöglichen, dass das Laserlicht 42 (Fig. 3) unter einer Anzahl von Winkeln von den Seiten der Stränge 31 emittiert wird, wobei es schließlich durch die Reflexionsschicht oder die Fläche 35 (Fig. 2A) reflektiert wird, was dafür sorgt, dass es auf die Hornschicht 14 und die Haut 12 fällt. Wie es aus der Fig. 2 erkennbar ist, wird das Laserlicht, wie durch die Pfeile 29 gekennzeichnet, an der Reflexionsfläche 35 (Fig. 2A) reflektiert, und es wird durch das transparente Hydrogel 26 hindurch gestrahlt.

Wenn das Pflaster 20, Fig. 2 und 3, abdichtend an der Haut 12 und der Hornschicht 14 angreift, wie es in den Fig. 2 und 3 dargestellt und oben beschrieben ist, tritt das Wasser oder das Hydrierungsmittel 27 im transparenten Hydrogel 26 mit der Hornschicht 14 in Kontakt und beginnt unmittelbar damit, die Hornschicht zu hydrieren und zu erweichen, um deren optische Transparenz oder Durchlässigkeit zu verbessern, um das Durchstrahlen von Laserlicht durch sie hindurch zu erleichtern und ihre chemische Durchlässigkeit oder ihr Durchlassvermögen zu verbessern, um das Hindurchlassen des Photo-Arzneimittels 28 durch sie hindurch und an die Hautschädigungen 10 enthaltende Hautbehandlungsstelle 25 zu erleichtern. Das Laserlicht 42 (Fig. 3) wird in die Hautbehandlungsstelle 25 eingeleitet, und sie beleuchtet die Stelle durch Lichtstreuung, die das Photo-Arzneimittel 28 einer Photoaktivierung unterwirft, um dessen biologische Aktivität zu starten und um dafür zu sorgen, dass das photoaktivierte Photo-Arzneimittel biologisch an der Hautschädigung 10 angreift und sie behandelt. Nach einer derartigen Behandlung



kann, wie allgemein oben angegeben, die Abdeckung 22 des Pflasters 20 nach der Photodynamiktherapie als zeitweilige Schutzkompressen für die Hautbehandlungsstelle 25 am Ort verbleiben. Es ist ferner zu beachten, dass, bei dieser Ausführungsform, eine biologisch ausreichende Menge an Photo-Arzneimittel in das Hydrogel eingeführt wird, um eine Behandlung der Hautschädigung zu bewerkstelligen.

Es wird nun auf die Fig. 4 und 5 Bezug genommen, in denen eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Pflasters dargestellt und durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 20A gekennzeichnet ist, das in Kombination mit der in der Fig. 7 dargestellten und unten beschriebenen erfindungsgemäßen Steuerungsvorrichtung 72 von besonderem Nutzen ist. Die Konstruktionselemente im Pflaster 20A, die dieselben, oder im Wesentlichen dieselben, wie die entsprechenden Konstruktionselemente im Pflaster 20 der Fig. 2 und 3 sind, sind mit denselben Zahlenkennzeichnungen wie die Elemente in den Fig. 2 und 3 versehen. Es ist allgemein zu beachten, dass das Pflaster 20A an Hautschädigungen 10, in der Fig. 5, eine Photodynamiktherapie im Wesentlichen auf dieselbe Weise wie das Pflaster 20 der Fig. 2 und 3 ausführt. Jedoch beinhaltet das transparente Hydrogel 26A bei der Ausführungsform 20A das durch die Kreise 27 in der Fig. 2 gekennzeichnete Wasser oder Hydrierungsmittel, jedoch enthält es nicht das durch die Kreise 28 in der Fig. 2 gekennzeichnete Photo-Arzneimittel. Das Pflaster 20a verfügt über eine zweite Schicht oder Lage eines transparenten Hydrogels 50, das über geringere Größe und/oder Dicke als das transparente Hydrogel 26 verfügt und das, obwohl es eine Wassermatrix aufweist, in der das Photo-Arzneimittel enthalten ist, im Vergleich zum transparenten Hydrogel 26A stark dehydriert ist. Der relativ stark dehydrierte Zustand des transparenten Hydrogels 50 erlaubt es, dasselbe z. B. durch eine Schere 21 zu einem Volumen eines Hydrogels 54 mit einer Größe zu zerschneiden und



zuzuschneiden, die viel kleiner als die des transparenten Hydrogels 26A ist und im Wesentlichen in derselben Form wie der der darunter liegenden Hautschädigung(en) 10, in der Fig. 5, geformt ist.

5

Das im transparenten Hydrogel 50 enthaltene Photo-Arzneimittel ist giftig, typischerweise sauer, und sein Auftragen auf die Haut eines Patienten kann zumindest etwas unangenehm oder sogar schmerzvoll sein. Durch Verringern der Größe des das Photo-Arzneimittel enthaltenden Hydrogels, gemäß der Erfindung, kann eine verringerte, jedoch biologisch noch ausreichende Menge des Photo-Arzneimittels photodynamisch beim Patienten angewandt werden, jedoch mit verringertem Unbehagen. Dies erleichtert auch ein photopharmazeutisches Profil, das die Anwendung des Photo-Arzneimittels auf gesundes Gewebe an der Hautbehandlungsstelle 25, in der Fig. 5, minimiert, jedoch die kontrollierte Zufuhr von photoaktivierendem Licht zur gesamten Hautbehandlungsstelle 25 erlaubt. Bei der Anwendung und der praktischen Ausführung der Photodynamiktherapie verbleibt das zugeschnittene Hydrogel 54 innerhalb der Abdeckung 22 zwischen dem transparenten Hydrogel 26A und der Behandlungsstelle 25, wie es insbesondere aus der Fig. 5 erkennbar ist. Das transparente Hydrogel 26A und der beschnittene Hydrogelkörper 54 wirken dem Grunde nach auf dieselbe Weise wie die Einzelschicht des transparenten Hydrogels 26 im Pflaster 20 der Fig. 2 und 3, um für die Hautschädigung(en) 10 eine Photodynamiktherapie auszuführen.

Eine Prozedurschale ist durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 60 gekennzeichnet. Die Prozedurschale 60 ist eine Einmal-Prozedurschale, und sie kann in geeigneter Weise thermisch aus einem geeigneten Kunststoff, wie Polypropylen, geformt werden. Es ist ferner zu beachten, dass die erfindungsgemäßen Pflaster 20 und 20A Einmalpflaster sind. Die Schale ist in Fächer unterteilt, wie dargestellt, um z. B.

die Komponenten oder Elemente aufzunehmen, die den in den Fig. 2 und 3 dargestellten Herstellgegenstand bilden. Das transparente Hydrogel 26 kann innerhalb einer für Feuchtigkeit undurchlässigen Folie oder einem Laminatbeutel 61 enthalten sein, und die Abdeckung 22 und die optische Laserlicht-Emissionstafel 30 können in Fächern aufgenommen sein, wie ebenfalls dargestellt. Die Prozedurschale 60 ist durch eine "abziehbare" Folienabdichtplatte 63 gegen Feuchtigkeitsschwankungen abgedichtet. Die Abdichtplatte 63 wird entfernt, und die Elemente und Komponenten des Herstellgegenstands 20 werden zusammengesetzt, wie es in den Fig. 2 und 3 dargestellt ist, und danach können sie auf die Haut aufgetragen werden, wie es oben beschrieben ist und schematisch in den Fig. 2 und 3 dargestellt ist.

15

Es wird nun auf die Fig. 7 Bezug genommen, in der eine erfindungsgemäße Kombination aus einer Steuerungsvorrichtung und einem Pflaster zum Anwenden einer Photodynamiktherapie bei einer Hautschädigung dargestellt ist, wobei die Kombination durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 70 gekennzeichnet ist. Die Kombination 70 verfügt über die Steuerungsvorrichtung 72 und das in den Fig. 2 und 3 dargestellte und oben beschriebene Pflaster 20 oder das in den Fig. 4 und 5 dargestellte und oben beschriebene alternative Pflaster 20A. Es ist zu beachten, dass die Steuerungsvorrichtung 72 und das Pflaster 20, oder 20A, von solcher Größe und Gewicht sind, dass sie von einem Patienten, der eine Photodynamiktherapie erfährt, geschickt getragen werden können. Die Steuerungsvorrichtung 72 kann mit einer geeigneten Schlaufe 73 versehen sein, durch die der Gürtel eines Patienten geführt werden kann, oder die Steuerungsvorrichtung 72 kann mit einem geeigneten Klipp (nicht dargestellt) versehen sein, um sie an die Bekleidung des Patienten anzuklippen.

35 Die Steuerungsvorrichtung 72 verfügt über ein Gehäuse 74,

das aus einem geeigneten Kunststoff bestehen kann, der in geeigneter Weise zur dargestellten Form umgeformt wurde. Am Gehäuse 74 ist eine Quelle 75 optischer Energie angebracht, die z. B. ein Festkörper-Diodenlaser vom oben angegebenen
5 Typ sein kann und die, bei einer Ausführungsform, monochromatisches rotes Licht mit einer Wellenlänge von im Wesentlichen 635 nm emittiert. Am Gehäuse ist zwischen dem Diodenlaser 75 und dem Pflasterverbinder 37 eine geeignete Kollimieroptik, oder Linse, 76 angebracht, um die optische Ener-
10 gie des Laserlichts 77, die manchmal als Lichtfluss bezeichnet wird, auszurichten und in den Verbinder 37 und damit das Bündel der optischen Fasern 36 und zu den Seiten der optischen Faserstränge 31 der Tafel 30 und aus diesen heraus zu lenken, wie oben beschrieben. Es ist zu beachten, dass der
15 Verbinder 37, wie in den Fig. 3 und 5 dargestellt und oben beschrieben, vom Gehäuse 34 getrennt werden kann, und es ist ferner zu beachten, dass bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung das Pflaster 20 ein Einmalpflaster ist, das nach dem Gebrauch weggeworfen wird. Es ist ferner zu be-
20 achten, dass die Steuerungsvorrichtung 72 nicht zum Wegwerfen bestimmt ist, sondern dass sie vielmehr zahlreiche Male mit verschiedenen Wegwerfpflastern verwendet werden kann. Eine Spannungsversorgung 78, die aus mehreren geeigneten Batterien, wie wiederaufladbaren Batterien, bestehen kann,
25 ist am Gehäuse 74 angebracht, um die Festkörper-Laserdiode 75 und einen Computer oder einen Prozessor, wie durch die allgemeine Zahlenkennzeichnung 80 gekennzeichnet, mit Spannung zu versorgen.

30 Der Computer 80 ist in geeigneter Weise im Gehäuse untergebracht, wie durch eine Oberflächenmontagetechnik vom in der Technik bekannten Typ, und er verfügt über einen Mikroprozessor und eine Uhr 82 sowie ein programmiertes Logikarray 84, wie in Blockdiagrammform in der Fig. 8 dargestellt. Die-
35 se Komponenten können beliebige unter einer Anzahl geeigne-

ter, in der Technik bekannter Komponenten sein. Die Spannungsversorgung 78 liefert auch Spannung für den Computer 80. Ein geeignetes Flüssigkristalldisplay 85, in der Fig. 7, ist in geeigneter Weise am Gehäuse 74 angebracht und funktionsmäßig mit dem Mikroprozessor 82 verbunden, wie schematisch in der Fig. 8 dargestellt. Es ist allgemein zu beachten, dass das Display 85 für eine sichtbare Anzeige für den eine PDT erfahrenden Patienten oder einen überwachenden Arzt oder eine Klinikperson betreffend die Behandlungsschritte der ausgeführten PDT oder deren Zustand sorgt. Im Allgemeinen bedient der Patient, der überwachende Arzt oder die Klinikperson die Steuerungsvorrichtung 72 durch Betätigen der Spannungseinschalttaste 88, um an der Hautschädigung eines Patienten eine PDT auszuführen. Falls erwünscht, oder falls erforderlich, kann am Computer 80 ein Photodetektor 93 vorhanden sein, und eine oder mehrere optische Fasern vom Bündel 36 können mit dem Photodetektor 93 verbunden sein, wodurch die auf die optischen Faserstränge 73 gegebene optische Energie oder das Laserlicht abgetastet oder überwacht werden kann und ein geeignetes Eingangssignal vom Photodetektor 93 an den Computer geliefert werden kann, um für eine weitere Steuerung der auf das Pflaster 20 gegebenen optischen Energie oder des Laserlichts für eine Photodynamiktherapie, wie oben beschrieben, zu sorgen.

Die Steuerung der bei einer Hautschädigung angewandten PDT kann vom die PDT erhaltenden Patienten oder dem überwachenden Arzt oder der Klinikperson erfolgen, und genauer gesagt wird die Therapie allgemein entsprechend der PDT-Dosierung, die auf die Hautbehandlungsstelle aufzubringen ist, entsprechend einem vorbestimmten Zeit- und Intensitätsprofil ausgeführt, das in den Computer 80 codiert ist, spezieller so, wie in das programmierte Logikarray 84, in der Fig. 8, entsprechend den in den Fig. 9 und 10 dargelegten Computerprogramm-Flussdiagrammen codiert. Die in den Fig. 9 und 10 dar-

gelegten Flussdiagramme ermöglichen es einem Computerprogrammierer mit normalem Wissen, ein Programm entsprechend einer von mehreren verschiedenen Computerprogrammiersprachen in das programmierte Logikarray 84 einzuschreiben und einzuführen, um dafür zu sorgen, dass die erfindungsgemäße Kombination aus einer Steuerungsvorrichtung und einem Pflaster eine PDT ausführt, um eine Hautschädigung entsprechend den programmierten Anweisungen zu behandeln.

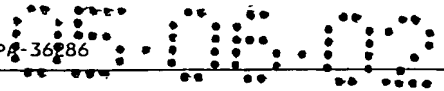
- 10 Wie oben angegeben, kann die bei einer Hautschädigung angewandte Photodynamiktherapie beim Patienten Unbehagen und sogar Schmerzen hervorrufen. Wie oben im Hinblick auf die Veröffentlichungen von Van Gemert et al. sowie Anderson et al. angegeben, kann die PDT dadurch variiert werden, dass die
- 15 Intensität und/oder die Dauer der optischen Energie oder des Lichts, wie zur Photoaktivierung des Photo-Arzneimittels eingestrahlt, variiert wird.

- Es wird erneut auf die Fig. 7 Bezug genommen, aus der erkennbar ist, dass die Steuerungsvorrichtung 72 über die oben genannte Spannungseinschalttaste 88 sowie eine Starttaste 89, eine Spannungserhöhungstaste 90 und eine Spannungserniedrigungstaste 91 verfügt. Diese Tasten sind in der Fig. 8 auch dahingehend dargestellt, dass sie mit dem Mikroprozessor und der Uhr 82 des Computers 80 verbunden sind. Nachdem
- 20 die Spannungseinschalttaste 88 vom Patienten oder einem überwachenden Arzt oder einer Klinikperson betätigt wurde, wendet die Steuerungsvorrichtung 72 unter Steuerung durch den Computer 80 und entsprechend dem gemäß dem in der Fig. 9
- 30 dargelegten Flussdiagramm in das programmierte Logikarray 84 eingespeicherten Programm eine Photodynamiktherapie auf die Hautschädigung des Patienten, wie oben beschrieben, mittels der Pflaster 20 und 20A an. Dieses Programm läuft automatisch entsprechend der Dosimetrie, die gemäß dem vorbestimmten
- 35 Protokoll für die photodynamische Behandlung, wie durch

die Programmbefehle im programmierten Logikarray 84 bestimmt, in den Computer programmiert wurde. Wenn der Patient während des Protokolls für automatische Behandlung Unbehagen oder Schmerzen erfährt, kann der Patient (oder der überwachende Arzt oder die Klinikperson) dadurch eingreifen, dass er die Starttaste 89 betätigt, was bewirkt, dass der Computer 80 die Therapie gemäß der Fig. 10 ausübt. Abweichend von der Fig. 9 erlaubt es die Prozedur gemäß der Fig. 10 dem Patienten (oder dem überwachenden Arzt oder der Klinikperson), die Behandlungsparameter interaktiv zu kontrollieren.

Bei der in der Fig. 10 dargestellten Prozedur kann der Patient (oder der überwachende Arzt oder die Klinikperson), wenn er Unbehagen verspürt, die Spannungserniedrigungstaste 91 zum Verringern der Intensität und/oder der Dauer der eingestrahlten optischen Energie oder des Laserlichts betätigen, um dadurch die Photoaktivität des Photo-Arzneimittels zu verringern und damit sein Unbehagen zu verringern. Wenn der Patient kein Unbehagen erfährt und er es wünscht, die Photodynamiktherapie für die Hautschädigung zu beschleunigen kann er (oder der überwachende Arzt oder die Klinikperson) die Spannungserhöhungstaste 90 betätigen, woraufhin der Computer 80, unter Steuerung durch das programmierte Logikarray 84 und die darin gemäß der Fig. 10 einprogrammierten Befehle, die Intensität der auf das Photo-Arzneimittel gestrahlten optischen Energie oder des Laserlichts erhöht, um dessen Photoaktivität zu erhöhen, bis der Patient erneut Unbehagen erfährt, woraufhin er (oder der überwachende Arzt oder die Klinikperson) erneut die Spannungserniedrigungstaste betätigen kann, um derartiges Unbehagen zu verringern.

Es ist zu beachten, dass der Begriff Photo-Arzneimittel, wie hier und in den beigefügten Ansprüchen verwendet, ein Mittel bedeutet, das selbst ein Photosensibilisierungsmittel ist oder das im Körper in ein solches umgewandelt wird. Der



- Fachmann erkennt viele Variationen und Modifizierungen der obigen Ausführungsformen. Zum Beispiel können bei der Erfindung andere optische Quellen und eine andere Wellenlänge oder andere Wellenlängen als oben erörtert verwendet werden.
- 5 Außerdem kann die Erfindung bei anderen Anwendungen als den oben beschriebenen verwendet werden, z. B. zur Haarentfernung.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur photodynamischen Gewebetherapie mit einer Lichtquelle zum Bestrahlen des Gewebes mit Aktivierungslicht und einem Fluid in engem physischen Kontakt mit der Lichtquelle und der dem Licht ausgesetzten Gewebestelle, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluid in einem formbaren Hydrogel besteht, das für das Aktivierungslicht transparent ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Hydrogel ein Photo-Arzneimittel aufweist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Hydrogel engen Kontakt mit der Lichtquelle hat.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Lichtquelle monochromatisches Licht emittiert.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Lichtquelle in einem optischen Faserfeld besteht.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei das optische Faserfeld zum Empfangen von Licht von einer Laserdiode über ein optisches Faserbündel angeschlossen ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 1 zum Anwenden photodynamischer Therapie auf eine Hautschädigung an einer Haut-Eingriffsstelle auf der Haut einschließlich der Hornschicht, mit einer Steuereinheit und einem Flecken zum Anwenden der photodynamischen Therapie auf die Hautschädigung und mit dem Hydrationsmittel enthaltenden Hydrogel, einem Photo-Arzneimittel und einer Lichtfördereinheit, wobei die Steuereinheit die Lichtquelle aufweist, die an die Lichtfördereinheit angeschlossen ist,

der Flecken zum Anbringen auf der Haut über der Haut-Eingriffsstelle ausgelegt ist, um das transparente Hydrogel in die Hornschicht eindringen zu lassen, um das Hydrationsmittel zur Hydratation der Hornschicht zur Verbesserung ihrer chemischen Transparenz zu veranlassen, um dem Photo-Arzneimittel den Durchtritt und das Eintreten in die Haut-Eingriffsstelle zu ermöglichen und die optische Transparenz der Hornschicht zu steigern, um den Durchtritt von Licht dadurch zu erleichtern, und

die Lichtfördereinheit das Licht durch das transparente Hydrogel und die hydratisierte Hornschicht zu dem Photo-Arzneimittel an der Haut-Eingriffsstelle befördert, um das Photo-Arzneimittel zu photo-aktivieren und damit zum biologischen Einwirken und Behandeln der Hautschädigung zu veranlassen.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei der Flecken eine Abdeckung aufweist, die mit einer Dichtung zum Dichten der Abdeckung über der Haut-Eingriffsstelle ausgestattet ist, um die Haut-Eingriffsstelle abzudecken, wobei das transparente Hydrogel eine Wassermatrix zum Bereitstellen des Hydrationsmittels aufweist, und wobei das Photo-Arzneimittel in die Wassermatrix absorbiert ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei die Abdeckung eine Kammer zur Aufnahme des transparenten Hydrogels definierende Innenfläche aufweist, und das transparente Hydrogel in der Kammer angesiedelt ist, und wobei die Abdeckung ferner auf der Innenfläche eine Reflexionsschicht zum Reflektieren des Lichts durch das transparente Hydrogel und zu der Haut-Eingriffsstelle aufweist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei die Lichtquelle in einem Laserlicht ausgebenden Laser besteht, die Lichtfördereinheit ein optisches Faser-Array zur Emission von Laserlicht von Stellen davon aufweist, die Abdeckung mit einer Refle-

xionsinnenfläche zum Reflektieren des Laserlichts durch das transparente Hydrogel und die hydratisierte Hornschicht in die Haut-Eingriffsstelle ausgestattet ist, das transparente Hydrogel formbares transparentes Hydrogel aufweist, und das transparente Hydrogel in engen physischen und optischen Eingriff mit dem optischen Faser-Array gebracht ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei die Dichtung eine Klebstoffschicht aufweist, die auf einen Umfangsbereich der Abdeckung zum dichtenden Eingriff mit der Haut angebracht ist, um die Abdeckung in dichtenden Kontakt zu der Haut über der Haut-Eingriffsstelle zu bringen.

12. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei das transparente Hydrogel eine erste Hydrogel-Schicht in dem Flecken und eine zweite Hydrogel-Schicht in dem Flecken zwischen der ersten Schicht und der Haut-Eingriffsstelle aufweist, wobei die erste Hydrogel-Schicht eine Wassermatrix mit dem Hydrationsmittel aufweist, und die zweite Hydrogel-Schicht kleiner ist als die erste Schicht, und generell so geformt ist, daß sie im wesentlichen nur die Hautschädigung an der Haut-Eingriffsstelle abdeckt, wobei die zweite Hydrogel-Schicht eine Wassermatrix aufweist, in die das Photo-Arzneimittel absorbiert ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Steuereinheit eine Leistungsquelle zur Energieversorgung der Lichtquelle aufweist, die Steuereinheit einen Computer zur Steuerung durch einen die photodynamische Therapie empfangenden Patienten aufweist, und der Computer an die Leistungsquelle angeschlossen ist, um dem Patienten die Steuerung des der Lichtquelle zugeführten Energiebetrags und der Zeit, über die die Leistungsquelle Leistung zu der Lichtquelle zuführt, erlaubt, um dem Patienten damit zu ermöglichen, die auf die Hautschädigung angewandte photodynamische Therapie zu steuern und zu variieren.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Therapie einer an einer Haut-Eingriffsstelle auf der Haut einschließlich der Hornschicht befindlichen Hautschädigung, mit:
einer Abdeckung mit dichtendem Kontakt zur Haut zum Abdecken und Definieren einer Haut-Eingriffsstelle, und zum Bereitstellen einer Kammer gegenüber der Haut-Eingriffsstelle;
dem Hydrogel, das ein Hydrationsmittel und wenigstens ein Photo-Arzneimittel enthält, in der Kammer angesiedelt ist und zum Eindringen in die Haut an der Haut-Eingriffsstelle ausgelegt ist, um das Hydrationsmittel zur Hydratation der Hornschicht an der Haut-Eingriffsstelle zu veranlassen, um den Durchtritt von Licht und Photo-Arzneimittel dadurch zu steigern; und
einer Lichtfördereinheit, die innerhalb der Abdeckung angebracht und innerhalb der Kammer angesiedelt ist, zum Photo-Aktivieren des Photo-Arzneimittels an der Haut-Eingriffsstelle, um die Behandlung der Hautschädigung durch das Photo-Arzneimittel auszulösen.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei das transparente Hydrogel eine Wassermatrix mit dem Hydrationsmittel aufweist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei die Lichtfördereinheit ein optisches, Laserlicht emittierendes Faserfeld mit mehreren optischen Fasern aufweist, die mit Seitenöffnungen zur lateralen Transmission von Laserlicht dadurch versehen sind, um das Photo-Arzneimittel zu photo-aktivieren.
17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei die Abdeckung eine die Kammer definierende Innenfläche aufweist, und die Abdeckung ferner auf der Innenfläche eine Reflexionsschicht zum Reflektieren des Laserlichts durch das transparente Hydrogel aufweist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 17, wobei das Photo-Arzneimittel bei einer vorbestimmten Wellenlänge photo-aktivierbar ist, und die Faseroptik monochromatisches Licht bei dieser vorbestimmten Wellenlänge liefert.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, wobei die vorbestimmte Wellenlänge bei 635 nm liegt.

20. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei die Abdeckung einen unteren Bereich mit einem nach außen verlaufenden Umfangsbereich und eine auf den Umfangsbereich angebrachte Klebstoffschicht zum dichtenden Eingriff mit der Haut aufweist, um die Abdeckung dichtend mit der Haut über der Haut-Eingriffsstelle zu verbinden.

21. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei das Hydrogel eine erste transparente Hydrogelschicht in der Kammer und eine zweite transparente Hydrogelschicht in der Kammer zwischen der ersten Hydrogelschicht und der Haut-Eingriffsstelle aufweist, die erste Hydrogelschicht eine Wassermatrix mit dem Hydrationsmittel aufweist, und die zweite Hydrogelschicht kleiner ist als die erste Schicht und so geformt, daß sie im wesentlichen nur die an der Haut-Eingriffsstelle befindliche Hautschädigung abdeckt, und die zweite Hydrogelschicht eine Wassermatrix aufweist, in die das Photo-Arzneimittel absorbiert ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 1 zur photodynamischen Therapie einer Hautschädigung, die sich auf einer Haut-Eingriffsstelle auf Haut mit Hornschicht befindet, mit:

einer dichtend mit der Haut verbundenen Abdeckung zum Abdecken und Definieren einer Haut-Eingriffsstelle und zum Bereitstellen einer Kammer gegenüber der Haut-Eingriffsstelle;

dem in der Kammer enthaltenen Hydrogel zum Abdecken der Haut-Eingriffsstelle, wobei das transparente Hydrogel wenig-

stens ein Hydrationsmittel und wenigstens ein Photo-Arzneimittel aufweist, zum Ansetzen des Hydrationsmittels an die Hornschicht an der Haut-Eingriffsstelle, um die Hornschicht zu hydratisieren und weich zu machen, um die optische Transparenz der Hornschicht zu steigern, um die Lichttransmission dadurch zu erleichtern, und um seine chemische Transparenz zu steigern, um die Transmission des Photo-Arzneimittels zur Behandlung der Hautschädigung dadurch zu erleichtern; und

einer Lichtfördereinheit, die innerhalb der Abdeckung zur Lichtförderung durch das transparente Hydrogel und durch die hydratisierte Hornschicht angebracht ist, um die Haut-Eingriffsstelle durch Lichtdiffusion zu beleuchten, um das Photo-Arzneimittel an der Haut-Eingriffsstelle zu photo-aktivieren, um die Hautschädigung zu behandeln.

23. Formbares Hydrogel zur Verwendung in der photodynamischen Gewebetherapie, das für das in der photodynamischen Therapie verwendete Licht transparent ist.

24. Zusammensetzung für photodynamische Therapie mit einem Photo-Arzneimittel in einem formbaren, Wasser enthaltenden Hydrogel, das für das in der photodynamischen Therapie verwendete Licht transparent ist.

FIG. 1

STAND DER TECHNIK

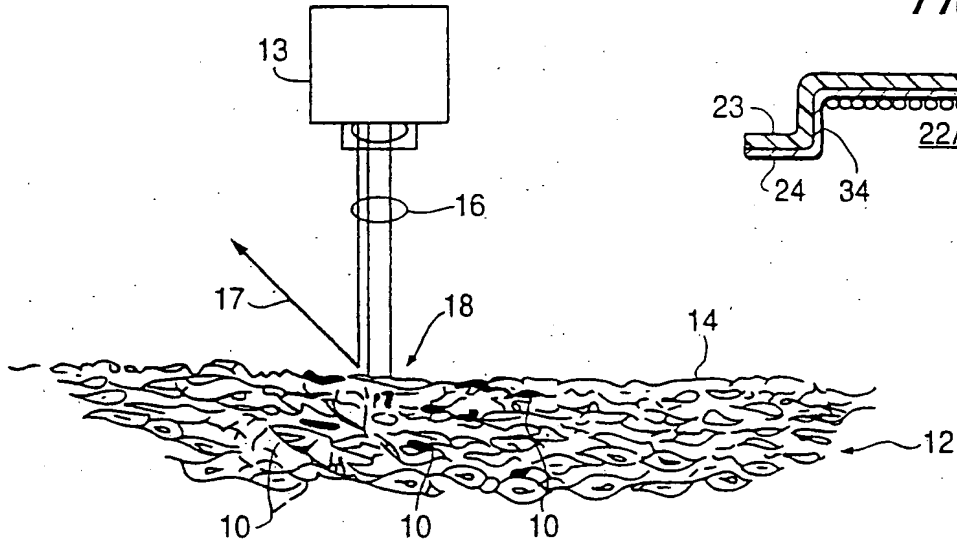


FIG. 2A

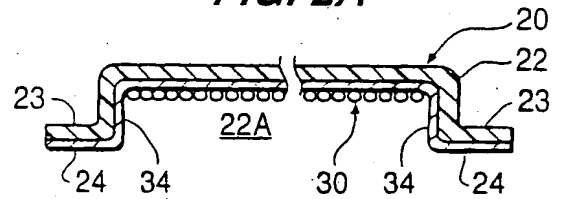


FIG. 2

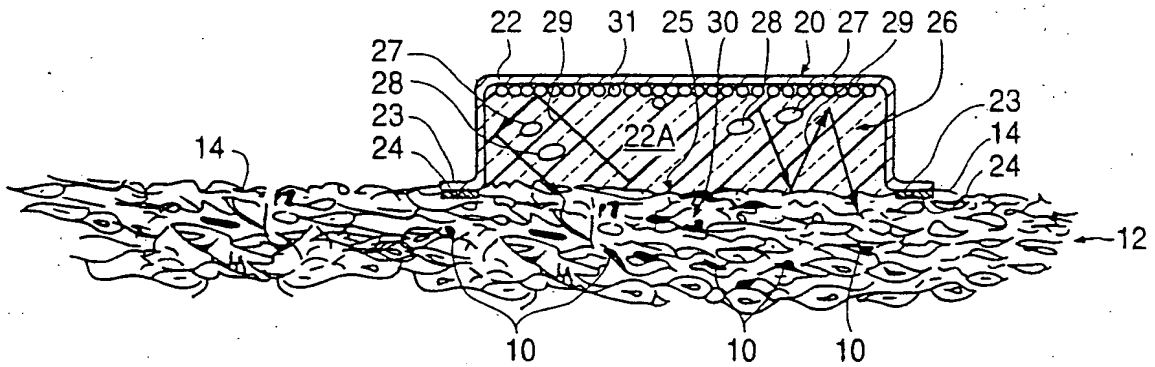


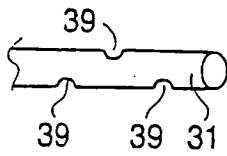
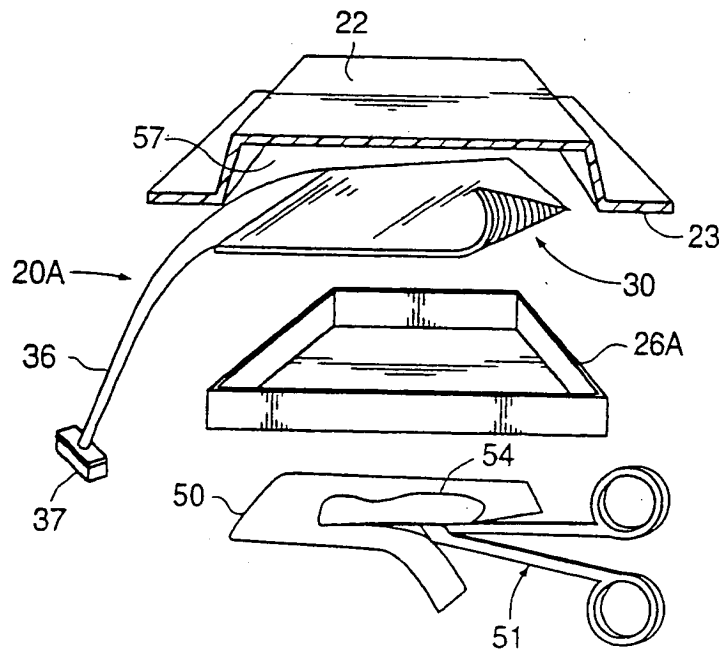
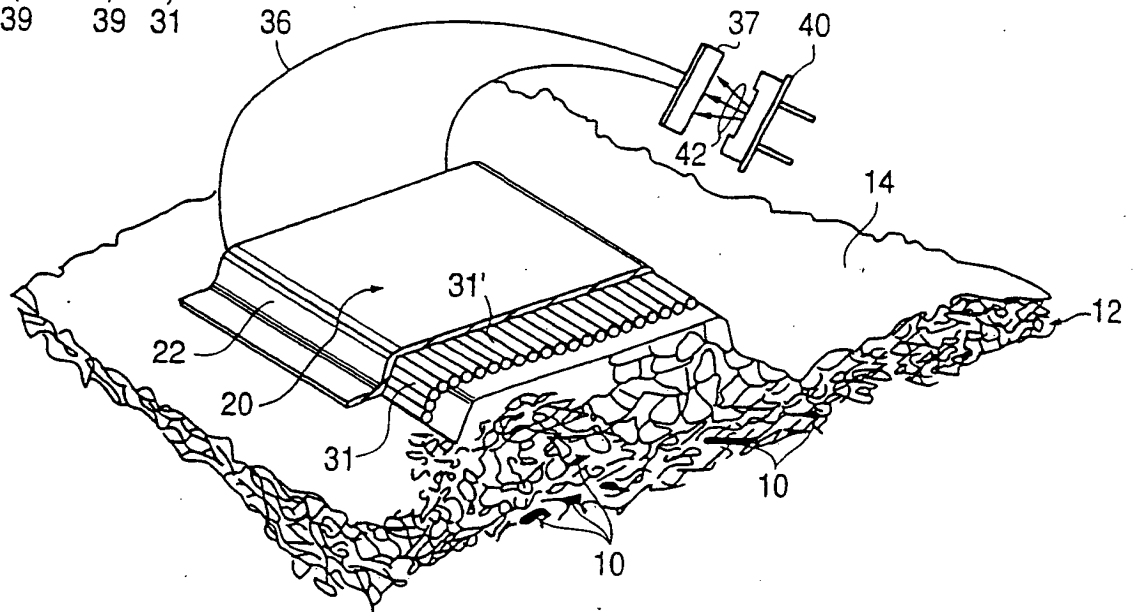
FIG. 3A**FIG. 3****FIG. 4**

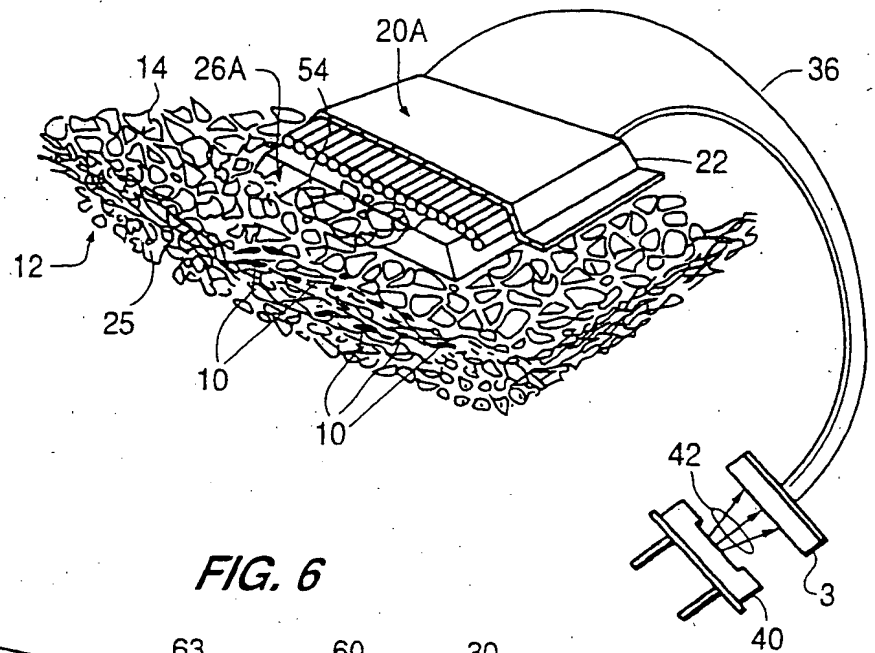
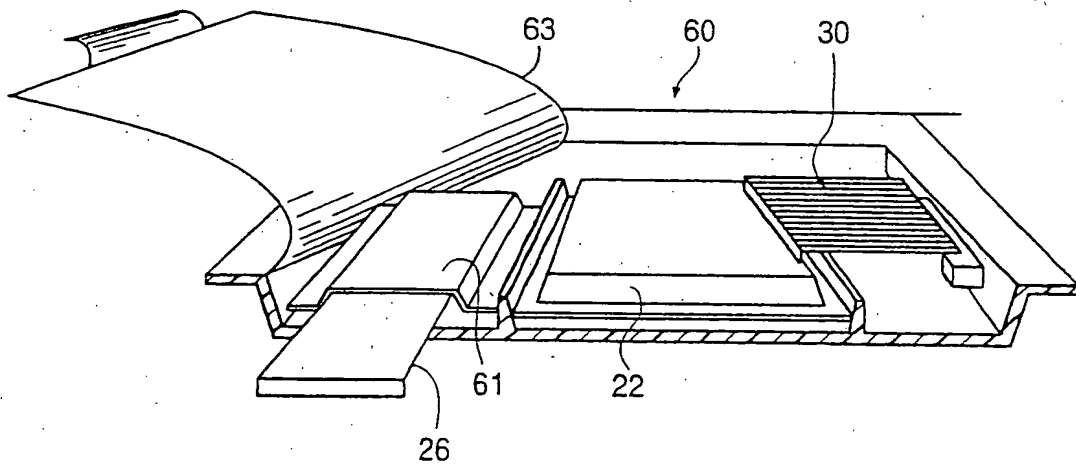
FIG. 5**FIG. 6**

FIG. 7

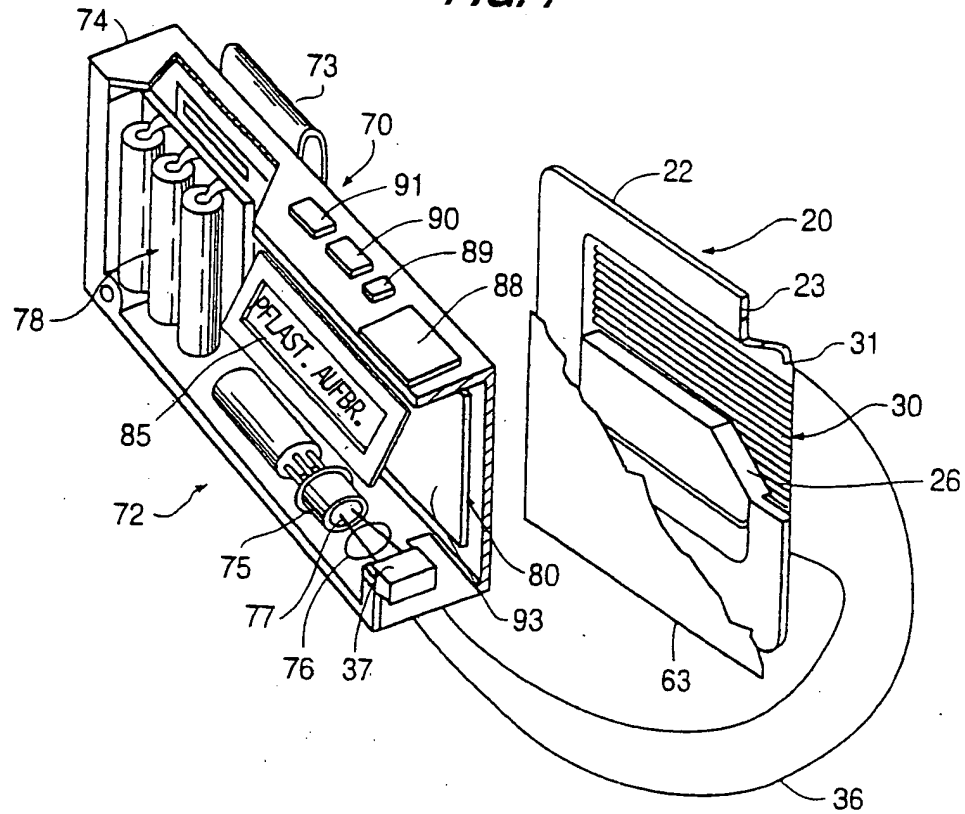


FIG. 8

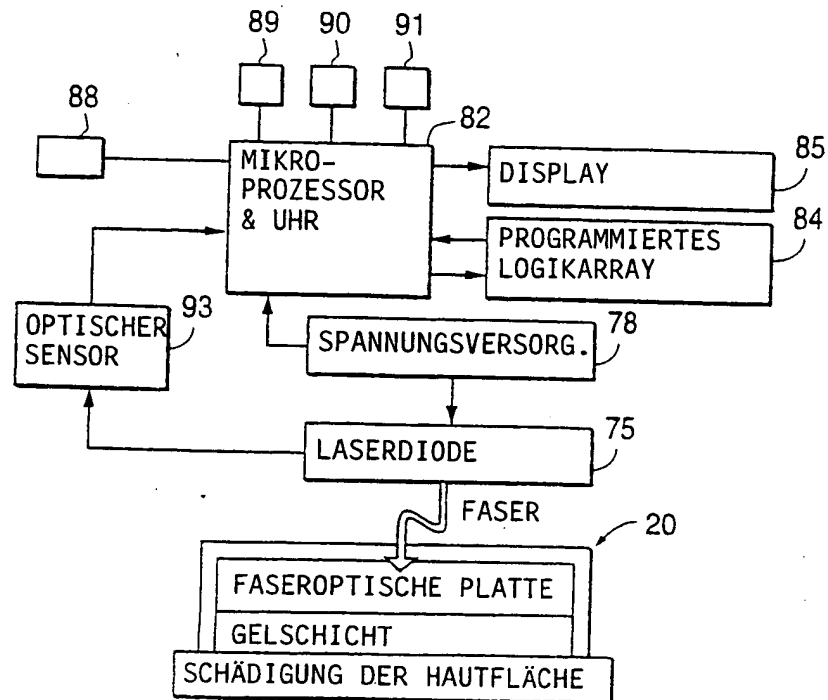


FIG. 9

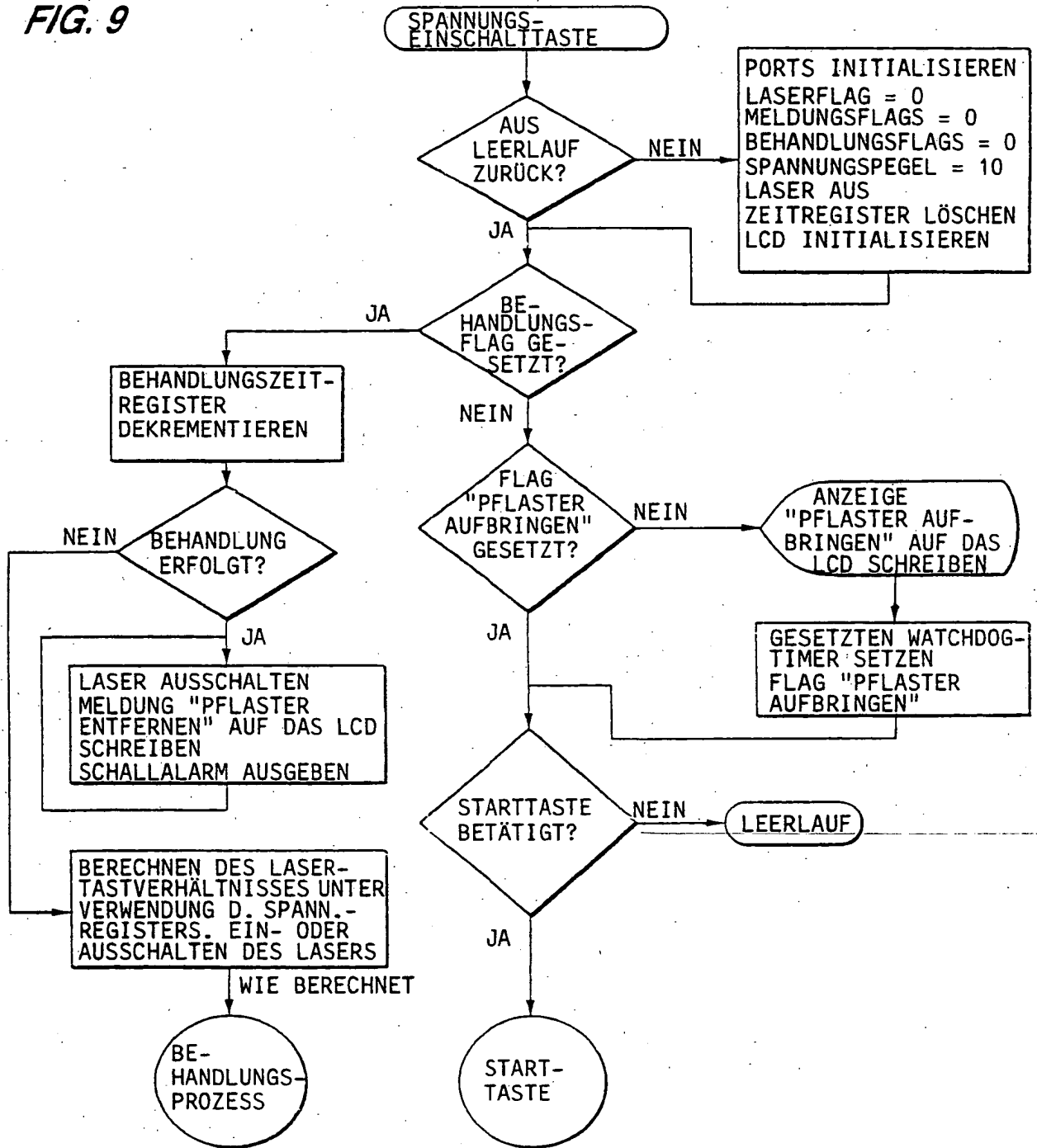
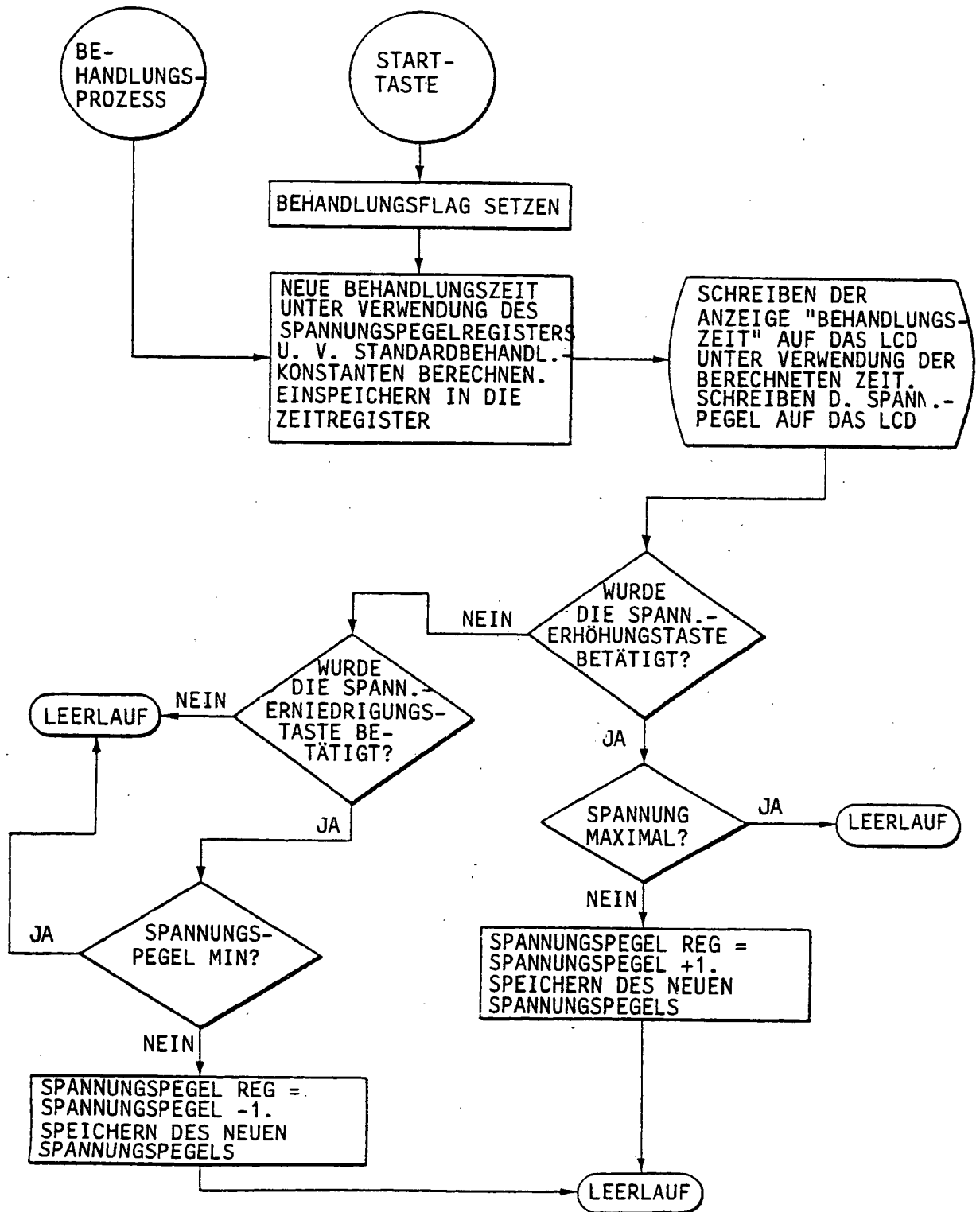


FIG. 10



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)